

医学病毒学原理

主 编 王志玉 韩世杰 赵世立 刘振强



中国医药科技出版社

97
R373
3
2

医学病毒学原理

主 编 王志玉 韩世杰 赵世立 刘振强

副主编 段传怀 石增宝 孙敬忠 刘广云

姚 萍 扈艳霞 周明琪 韩建云

编 委 (以下按姓氏笔画为序)

万玉玲 孔庆开 宋艳艳 张洪珠

徐厚福 徐爱强 龚忠发 裴清泉



3 0077 4925 6

中国医药科技出版社



C

441450

图书在版编目(CIP)数据

医学病毒学原理/王志玉编著.-北京:中国医药科技出版社,1996

ISBN 7-5067-1562-7

I.医… II.王… III.人体病毒学 IV.R373

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 05609 号

医学病毒学原理

王志玉等主编

*

中国医药科技出版社出版
(北京西直门外北礼士路甲 38 号)

山东沂蒙新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

开本 787×1092mm¹/32 印张 9

字数 200 千字 印数:1—2000

1996 年 3 月第 1 版 1996 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 7-5067-1562-7/R·1361

定价:10.00 元

前言

自 19 世纪末发现病毒以来,越来越多的人类及动物疾病被证明与病毒感染有关。而且不断地有新病毒被发现,病毒已成为威胁人类存在的“第一杀手”。

就目前来说,约 80% 的传染病是由病毒引起的。临床各科均可遇到由病毒感染引起的疾病,特别是内科、小儿科、妇产科、神经科、皮肤科、眼科、肿瘤科等。而基础学科如生物化学、免疫学、病理学、细胞生物学、药理学、分子生物学等也与病毒学关系密切,病毒常被作为研究对象和工具。

因此,病毒对人类社会影响巨大。人们有必要了解有关医学病毒学方面的知识。为此,我们编写了《医学病毒学原理》。本书共分十五章编写,系统介绍了病毒学的基本理论、基本知识、基本原理,以及病毒学方面最新进展与发展动态、病毒病的实验室诊断、预防、治疗等。

本书可作为大、中专医学生的补充教材和临床医生、检验和防疫工作者的业务参考书。

由于编写仓促,加之水平所限,缺点和错误在所难免,敬请广大同仁及读者批评指正。

编者

1995 年 12 月

目 录

第一章 病毒学的历史发展	(1)
第一节 病毒病的病毒学历史简介	(1)
第二节 病毒的现代概念	(3)
第三节 病毒学的发展	(4)
第四节 病毒学检测技术的发展	(8)
第五节 病毒疫苗的发展	(9)
第二章 病毒的基本特性	(12)
第一节 病毒的性质	(12)
第二节 病毒的形态结构	(13)
第三节 病毒的化学组成及其生物学功能	(19)
第四节 病毒的灭活	(23)
第五节 病毒的分类	(25)
第三章 病毒的增殖	(32)
第一节 吸附	(33)
第二节 穿入	(33)
第三节 脱壳	(34)
第四节 病毒核酸的复制与蛋白的合成	(35)
第五节 成熟与释放	(54)
第四章 病毒的遗传与变异	(59)

第一节	病毒的基因	(60)
第二节	病毒的基因变异	(62)
第三节	病毒感染中的基因变异	(70)
第四节	病毒基因变异的机理及其结局	(74)
第五节	病毒基因产物的变异及其结局	(78)
第六节	病毒的性状变异	(82)
第五章	病毒生物化学	(86)
第一节	病毒的核酸	(86)
第二节	病毒的蛋白质	(100)
第六章	病毒的致病作用	(112)
第一节	病毒对细胞的致病作用	(112)
第二节	病毒对机体的致病作用	(118)
第七章	病毒感染与机体免疫反应	(131)
第一节	非特异性免疫反应	(131)
第二节	特异性免疫反应	(136)
第三节	免疫病理反应	(143)
第四节	获得性免疫缺陷综合征	(144)
第五节	病毒性感染的恢复	(146)
第八章	病毒与肿瘤	(148)
第一节	肿瘤病毒的概论	(148)
第二节	肿瘤病毒的分类	(149)
第三节	肿瘤病毒的特性	(151)
第四节	肿瘤病毒的增殖与细胞的作用方式	(158)
第九章	人兽共患病毒性疾病	(162)
第一节	概述	(162)
第二节	病原学	(164)

第三节	流病学特征及防制对策.....	(168)
第四节	常见人兽共患病毒性疾病.....	(172)
第十章	病毒性疾病的实验室诊断.....	(179)
第一节	概论.....	(179)
第二节	病毒的形态学描述.....	(181)
第三节	病毒的生物学诊断.....	(183)
第四节	免疫学检测.....	(189)
第五节	病毒蛋白与核酸的检测.....	(194)
第十一章	病毒性疾病的免疫预防.....	(199)
第一节	主动免疫.....	(199)
第二节	被动免疫.....	(208)
第三节	病毒疫苗的免疫反应.....	(209)
第四节	病毒疫苗接种的副反应.....	(211)
第五节	展望.....	(214)
第十二章	干扰素及其抗病毒作用.....	(218)
第一节	干扰素的性质.....	(219)
第二节	干扰素诱生剂.....	(221)
第三节	干扰素产生的诱导与合成.....	(223)
第四节	干扰素的抗病毒作用.....	(224)
第五节	干扰素的免疫调节作用.....	(229)
第十三章	病毒感染的治疗.....	(231)
第一节	抗病毒药物的分类.....	(231)
第二节	抗病毒感染化疗药物的特点.....	(232)
第三节	化疗药物作用的途径.....	(234)
第四节	临床上常用的抗病毒化疗药物.....	(237)
第十四章	非异常病毒.....	(245)

第一节	非异常病毒概论.....	(245)
第二节	非异常病毒的一般特性.....	(247)
第三节	非异常病毒引起的慢病毒感染.....	(249)
第十五章	病毒感染的流行病学.....	(252)
第一节	概论.....	(252)
第二节	病毒病的分布.....	(252)
第三节	病毒病的传播和流行.....	(261)
第四节	病因概念.....	(270)
第五节	免疫在流行病学中的重要性.....	(273)
第六节	流行病学研究方法.....	(274)

第一章 病毒学的历史发展

第一节 病毒病与病毒学历史简介

病毒伴随着人类疾病，由来已久。考古学家发现，在公元前 1500 年埃及第 18 代王朝时期的一个浅浮雕上，曾发现脊髓灰质炎的典型特征。在木乃伊中，还发现天花的痕迹。古代中国，我们的祖先曾用人痘预防天花，利用轻症天花痘疱液接种预防天花的文字记载，始见于公元 10 世纪，宋真宗时期。16 世纪，明朝隆庆年间，接种方法有了改进，随后这一技术传入英国。中世纪，天花呈世界性大流行。1798 年琴纳 (E. Jenner) 才发明用牛痘预防天花。1884 年，巴士德 (Pasteur) 研究了狂犬病。至此，对病毒性疾病仍然停留在一般的认识上。关于病毒的概念最早出现于 19 世纪末，由于烟草种植业的发展，1892 年，D. I. Ivanovski 在研究烟草花叶病中，曾发现该病的致病因子能通过细菌滤器，但他认为致病因子是细菌产生的毒素。6 年以后，M. W. Beijerinck 重复并肯定了 D. I. Ivanovski 的实验结果，提出了该因子有三个特点：①能通过细菌滤器；②仅能在活组织内繁殖；③在体外非生命物质中不能生长。进而得出结论，认为该病原不是细菌，而是比细菌还小、具有感染性的活性，并给这种活毒液以名字 Virus 原是毒的意思。Beijerinck 提出了新的病毒概念，打破了当时人们一

直公认的“病菌说”传统观念。病毒概念的形成，是人类认识病毒病因过程中在认识上的一次重要飞跃，它标志着人们对病毒性疾病的认识，由感性阶段深入到了理性阶段。

20 世纪初，病毒的概念有两种：微生物概念和非微生物概念，长期的学术争论激发了大量有关病毒的研究。例如，植物病理学家发现，植物病的病原体是细菌，把病毒引起的疾病误认为是由植物的酶和一些化学介质所致，因此倾向于非微生物概念。随着科学技术的进步，对细菌噬菌体的大量研究，使病毒的微生物概念处于主导地位。1915 年 T. W. Twort 发现了一种能裂解细菌的“过滤性要素”，这种裂解现象能传递给新一代细菌。1919 年 F. d. Heredli 证明这种裂解因子在传递中还能增殖，是一种超微型微生物，并命名这种裂解因子为细菌噬菌体，属于“过滤性病毒”。噬菌体的发现开辟了病毒研究的新领域，对病毒概念的发展和生物学的一些基本问题的研究具有深远影响。

20 世纪的头 30 年，由于传染性疾病的发生和流行，科学工作者测试了许多传染性物质的滤过性，结果发现黄热病、狂犬病、鸡 Rous 肉瘤、兔粘液瘤、细菌的传染性裂解等疾病的病因都归于一类“过滤性病毒”。因此，“过滤性病毒”这一概念被广泛采用，它作为人类对病毒认识的一定阶段的总结，对指导人类寻找传染病的病因起了重要作用。但随着研究的深入，事实证明一些病毒虽然很小，但因荷电和吸附而不能通过细菌滤器而有些过滤性因子不一定是病毒所以“过滤性”这个前缀词，最后还是被抛弃了，仅用病毒这一概念代表一类微小的传染因子。可见，病毒概念同其它科学概念一样，来自实践并在实践中不断得到修正和完善。

病毒是否有生命，对这一本质问题的认识经历了一个曲折的过程。一开始，人们认为这样小的病毒不可能是有生命的。直到 1935 年，M. W. Stanley 结晶烟草花叶病毒的成功，才揭开了研究病毒本质的序幕。Stanley 认为病毒是蛋白质分子，但随着方法学的不断改进，Bawden 和 Pirie 发现纯化的病毒中，不仅含有蛋白质，还发现了磷和糖类，这些成分是以核糖核酸的形式而存在的。大量事实证明，病毒仅含有一种类型的核酸，DNA 或 RNA。至此，关于病毒是否有传染性、是否有活性的问题，已一目了然了，这个认识极大地丰富和修正了旧的病毒概念。1939 年，发明了电子显微镜，Stanley 和 Anderson 等人首次用电镜观测了病毒，从此对病毒的形态结构有了直观解剖学认识。1949 年，出现了组织细胞培养技术，E. W. Goodpasture 首开用鸡胚分离病毒的先河。50 年代，细胞培养已被广泛地用于病毒学研究的各个分支学科领域，分离了腺病毒、流感病毒、鼻病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、呼吸道合胞病毒及大量肠道病毒等。与此同时，开展了病毒的生物学、遗传学等方面的研究，在细胞转化以及疫苗生产方面也相应地得到了快速发展。

第二节 病毒的现代概念

病毒是有生命的大分子，它具有生命最重要的特征—增殖、遗传和变异。作为大分子的病毒，在活组织外它处于非活动状态，一旦遇到合适的机会，就侵入到宿主细胞里，利用宿主原有的一套合成大分子物质的细胞器，来复制自己。病毒也象其它生物一样能发生遗传变异，当环境条件改变时，如宿

主、温度的变化等，由于自然或人工的选择作用，病毒也可发生突变。可见病毒具有两重性，一方面具有生物的基本特性，一方面又是化学的大分子。

随着病毒学的发展，病毒概念在下列几个方面得到了发展：所有的病毒都有一个共同的结构，即病毒的蛋白质衣壳和被它包装着的核酸，每种病毒的核酸仅有一种，DNA 或 RNA ②所有病毒都以两种生命形式而存在，一是在宿主细胞外无代谢活力的病毒粒子，另一种是在宿主细胞内繁殖的活病毒。在遗传学上，所有病毒都有一个共同的复制机理，即通过基因组的复制以保证遗传信息的世代相传。总之，病毒的现代概念是：体积微小——大多数病毒在光学显微镜下看不到，只有用电镜才能观察其全貌；结构简单——非细胞形态，只有核酸为内核和蛋白质衣壳；超级寄生——在无生命的培养基中不能生长，需在合适的活细胞内才能繁殖。由此可见，病毒概念不仅是实践发展的产物，同时也是抽象思维的结果，它是在实践的基础上经过反复的科学抽象而逐步形成的。病毒概念是抽象和具体的统一，它在形式上是抽象的、主观的，在内容上是具体的、客观的。病毒概念的形成，对于指导人们深入探讨病毒的本质属性，具有重要意义。

第三节 病毒学的发展

近年来，随着分子生物学理论和蛋白质分离、提纯、超显微、超离心技术的发展，人们对病毒本质及其在生物界中的作用的认知更加深刻了，同时产生了许多新概念。

一、病毒致癌概念的发展

1908年 Rous 已发现鸡肉瘤能通过肿瘤的无细胞滤液传播，并认为致病因子是过滤性病毒。但直到 60 年代，人们才认识到 Rous 发现的重要性：病毒能引起肿瘤。Rous 因此获 1966 年诺贝尔奖。这一概念的产生，激发了人们寻找肿瘤病毒的极大兴趣。研究发现许多 DNA 病毒，如 EB 病毒、单纯疱疹病毒、乳头瘤病毒等都有致癌性。而仅有一类的 RNA 病毒，即逆转录病毒也有致癌性。这一现象曾使人们迷惑不解，因为 DNA 病毒的致癌机理研究表明，病毒的 DNA 整合到宿主细胞的 DNA 中，导致宿主细胞发生癌变。RNA 病毒是如何致癌的呢？直到 1970 年，Temin 和 Baltimore 发现 Rous 肉瘤病毒中含有逆转录酶，病毒的 RNA 被该酶反转录成 DNA，从而引起宿主细胞的癌变。这一发现不仅第一次说明了 RNA 肿瘤病毒在研究致癌问题上的重要性，同时大大丰富了遗传信息和流向由 DNA→RNA→蛋白质的中心法则，即遗传信息也可由 RNA→DNA→蛋白质。

最近几年来，先后出现了 20 几种致癌的 RNA 病毒基因，还在健康体细胞中发现了同源的原癌基因，即病毒中癌基因和健康体细胞中的原癌基因极其相似，但只有当发生了遗传变化时的健康体细胞才能发生癌。其转化是由于病毒癌基因在致癌过程中起了启动子的作用，活化了细胞内的原癌基因，导致细胞癌变，这些发现为征服癌症提供了重要理论依据。

对 RNA 肿瘤病毒的研究还表明，并非所有的 RNA 肿瘤病毒都有致癌性。Gallo 等建议将 RNA 肿瘤病毒分两类：一类是内源性病毒，对其自然宿主无致癌性，另一类是 RNA 肉

瘤病毒，对其自然宿主有致癌性。已从许多正常组织如胚胎和胎盘中分离到内源性病毒，对内源性病毒的研究将开辟病毒生理学的新领域。内源性病毒研究的资料提出了正常病毒丛的新概念，对于进一步全面了解病毒的本质有重要意义。因此，对病毒的认识，不仅要看到其致病性一面，还要深入探讨其生理性一面，以化害为利，造福人类。

二、亚病毒概念的产生

随着分子病毒学的蓬勃发展，病毒概念的范围逐渐扩大，研究发现，自然界中还存在着—类比病毒更简单的致病因子，打破了过去一直认为病毒是最小的传染因子的传统概念，提出了病毒学的新概念——亚病毒，亚病毒包括类病毒 (Viroid) 和朊病毒 (Prion)。

列宁说：“自然科学的成果是概念”类病毒的发现充分肯定了这一点。1971年 T. D. Diener 在研究马铃薯纺锤形块茎病中发现一种传染因子，最初以为是病毒，但一系列的研究表明，这种因子不含有蛋白质，是一种裸露的环状 RNA 具有传染性，Diener 称它为类病毒。类病毒的发现不仅给亚显微传染因子一种新的概念，同时给微生物学增加了一个新领域。

最近对人的 Kuru 病和羊的羊痒疫病原的研究发现，这两种病的致病因子都不含核酸，是一类不同于以往传染因子的侵染性蛋白质，命名为 Prion (朊病毒) 这是病毒学研究中的最新概念。Prion 的发现使人们感到震惊，因为蛋白质作为遗传物质是与遗传学的中心法则“背道而驰”的，对于 Prion 本质的研究尚未最后定论。Oesch (1985) 的工作表明，Prion 蛋白在感染前就被宿主细胞基因编码，是正常细胞的一个组分。但 Prion 专一性的核酸尚未找到，对 Prion 蛋白质的研究

有待深入，如果这种因子确实不含核酸，是一种新的致病因子，它的传染性是由蛋白质决定的，将导致整个生物学领域一场划时代的革命。

综上所述，病毒概念同其它科学概念一样，是实践发展的产物、抽象思维的结果。病毒概念的内涵和外延在实践过程中不断变化。因此，我们必须以动态发展的观点看问题，深入探索微观世界的奥妙，充分地认识世界，更好改造世界。

三、新病毒和新病毒病的发现

病毒学在现代医学中占有十分重要的地位，随着分子生物技术的广泛使用，一些新的病毒和病毒性疾病不断地被发现。例如，人类 6 型疱疹病毒 (Human herpes virus type - 6 HHV - 6) 是婴儿猝发疹的病因。人类免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency virus, HIV) 是艾滋病的病因，人类细小病毒 B19 (Human parvovirus, HPV B19) 与传染性红斑、再生障碍性贫血、急慢性关节炎、宫内感染等有关。人乳头瘤病毒 (Human papiloma virus, HPV) 的部分型与性病和宫颈病变、特别是宫颈癌的发生有关。此外，病毒性肝炎的病因也越来越复杂，可分为甲、乙、丙、丁、戊 5 个血清型，还未包括亚型。巨细胞病毒以及肠道病毒中的 Coxs. 24 等，还可构成人类某些疾病的新病因，流行性出血热病毒 (Epidemic hemorrhagic fever virus, EHFV) 在我国仅分离到姬鼠型和家鼠型。人轮状病毒 (Human rotavirus, HRV) 有长型、短型之分，还有婴幼儿和成人 HRV 之分，均可引起不同人群的腹泻。近年来，病毒学不仅在分子生物学和临床方面发展迅速，在环境医学中也逐渐被广泛重视。例如，1988 年初，上海因食被污染的蛤而爆发的甲肝流行、新疆的戊肝大流行，均曾令人震惊。因

此，在不同的特定环境中研究病毒的生态环境及其消长规律，如水源、海产品、食品等污染 对控制病毒的污染 以保障人民的健康 都非常重要。

第四节 病毒学检测技术的发展

病毒病的诊断和鉴别诊断，特别是早期快速诊断是当今病毒科学研究工作中发展最快的领域之一。对多数病毒感染来说，在发病初期（1~2天）就能得到明确的诊断 具体技术详见另一专著《医学病毒学实验技术》。

一、生物物理学技术

用电镜、免疫电镜可直接检测相应的病毒颗粒，如人乳头瘤病毒；超速离心浓缩纯化病毒，可直接进行核酸电泳，如检测入轮状病毒等；细胞培养法加免疫标记技术，在尚未出现细胞病变时就可检测出病毒的早期抗原，如使用免疫酶染色法和免疫荧光技术等。

二、免疫学技术

目前，单克隆抗体(Monoclonal antibody, McAb)已广泛地用于病毒感染的早期诊断、鉴别诊断、抗原分析、病毒分型、病毒变异以及临床治疗等方面，取得丰硕成果。在免疫标记技术方面，特别是酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)已普及到临床医学和预防医学的各个基层单位。例如，采用捕捉 ELISA 法可检测病毒感染早期出现的特异性 IgM,用夹心 ELISA 法可检测任何一种病毒抗原。近年来，生物素亲和素的加入和应用，极大地提高了 ELISA 的敏感性。还有人用基因工程表达的病毒抗原或用

多肽合成法制备的病毒某一抗原成分进行 ELISA 将该法的使用推向了一个新的层次。使用 ELISA 法检测病毒抗原，其敏感性可达 ng 水平 检测病毒抗体可达 pg 水平。除此，免疫荧光技术、放射免疫技术以及其它标记技术仍然不失为先进的病毒学检测方法，恕不赘述。

三、分子病毒学技术

免疫学检测技术虽然在病毒感染的临床早期诊断上取得了巨大进展，但在应用上仍然显示了一定的局限性。特别是对那些抗原性弱的病毒、以免疫复合物形式存在的抗原、潜伏的病毒抗原等检测尚难以奏效。现在有了更为先进的方法，这就是被广泛使用的以核酸为探针的各种核酸杂交技术和多聚酶链反应 (Polymerase chain reaction, PCR) 技术。特别是 PCR 已被大量用于检测人体内病毒核酸序列，该法具有敏感、特异、简便和快速等优点 具有很好的应用前景。

除此，还有用酶切核酸图谱、寡核苷酸指纹图、病毒基因序列和病毒蛋白氨基酸顺序分析等，以研究病毒的种属关系、基因突变和分子流行病学的报道。我们研究室在 RV、CMV、MuV 等病毒的结构蛋白与肽图的分析方面也曾做了些工作，取得了较为满意的效果。

第五节 病毒疫苗的发展

生物学技术是病毒疫苗发展的基础，也就是说，病毒疫苗的发展取决于当时生物学技术的历史发展水平。如乙脑和狂犬病病毒疫苗的生产都曾经经历了从动物、鸡胚到细胞培养这三个阶段。进入 80 年代，尽管使用的病毒疫苗主要还是细胞